

⑪ 公開特許公報 (A) 昭61-9431

⑫ Int. Cl. 4	識別記号	序号	⑬ 公開 昭和61年(1986)1月17日
C 08 G 83/00		7342-4J	
// C 08 G 63/00		6537-4J	
65/00		8319-4J	審査請求 未請求 発明の数 2 (全7頁)

⑭ 発明の名称 ベンダント酸性官能基及び不安定な主鎖結合を有するポリマー

⑮ 特願 昭60-121619

⑯ 出願 昭60(1985)6月6日

優先権主張 ⑰ 1984年6月6日米国(US)⑯ 618002

⑰ 発明者 ジョージ ヘラー アメリカ合衆国, 94062 カリフォルニア, ウッドサイド, スカイウッド ウエイ 45

⑱ 出願人 メルク エンド カム アメリカ合衆国, ニュージャージイ, ローウエイ, イースト パニー インコーポレ ト リンカーン アヴェニュー 126
-テッド

⑲ 代理人 弁理士 関部 正夫 外3名

明細書

1. 発明の名称

ベンダント酸性官能基及び不安定な主鎖結合を有するポリマー

2. 特許請求の範囲

1. 反復単位当たり少くとも1つの不安定な主鎖結合及び1,000の反復単位当たり少くとも1つのベンダント酸性官能基を持つことを特徴とするポリマー。

2. ポリマーの主鎖がポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリエステル類及びポリホスファゼン類からなる群から選ばれる特許請求の範囲第1項のポリマー。

3. ベンダント酸性官能基がカルボン酸基、磺酸基、スルホン酸基及びスルファン酸基からなる群から選ばれる特許請求の範囲第1項のポリマー。

4. 9, 10-ジヒドロキシステアリン酸；
3, 6-ジヒドロキシナフタレン-2, 7

-ジスルホン酸；2, 4-ジヒドロキシ安息香酸；3, 4-ジヒドロキシケイ皮酸；3, 4-ジヒドロケイ皮酸；6, 7-ジヒドロキシ-2-ナフタレンスルホン酸；2, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸；2, 4-ジヒドロキシビリミジン-5-カルボン酸；4, 8-ジヒドロキシキノリン-2-カルボン酸；及びその混合物からなる群から選ばれたベンダント酸性官能基を有するジオール、並びにエステル類、アセタール類及びその混合物からなる群から選ばれた少くとも1つの追加のモノマーから調製された特許請求の範囲第1項のポリマー。

5. (内) 反復単位当たり少くとも1つの不安定な主鎖結合及び1,000の反復単位当たり少くとも1つのベンダント酸性官能基をもつポリマー；及び

同該ポリマーのマトリクスによつて中にとり入れられ又は囲まれた有益な物質を含むことを特徴とする放出剤デバイス。

6. 該ポリマーの主鎖がポリオルトエステル類、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリエステル類及びポリホスファゼン類からなる群から選ばれる特許請求の範囲第5項の遊離剤制御デバイス。

7. ベンダント酸性官能基がカルボン酸基、磷酸基、スルホン酸基及びスルファン酸基からなる群から選ばれる特許請求の範囲第5項の遊離剤制御デバイス。

8. 9, 10-ジヒドロキシステアリン酸；3, 6-ジヒドロキシナフタレン-2, 7-ジスルホン酸；2, 4-ジヒドロキシ安息香酸；3, 4-ジヒドロキシケイ皮酸；6, 7-ジヒドロキシ-2-ナフタレンスルファン酸；2, 5-ジヒドロキシフェニル酢酸；2, 4-ジヒドロキシビリミジン-5-カルボン酸；4, 8-ジヒドロキシキノリン-2-カルボン酸；及びその混合物から選ばれたベンダント酸性官能基を有するジオール、並びICエステル類、アセタ

ール類及びその混合物からなる群から選ばれた少くとも1つの追加のモノマーから調製された特許請求の範囲第5項の遊離剤制御デバイス。

3. 発明の詳細な説明

薬剤補給手段の分野で久しく要望されていることは、人又は動物の組織の中で最も治療に効果的な場所で薬剤を遊離させること及び組織の中で長い時間にわたつて制御された方法で該薬剤を放出させることである。

米国特許第4,093,709号及び4,304,767号は薬剤を含むべきマトリックスとして使用することができるポリマーを開示している。そのポリマーは不安定な主鎖の結合を有し、その主鎖は水の存在で加水分解し、制御されたマトリックスの浸食を起し、その結果として薬剤を放出する。しかし、これらのポリマーは、欠点を有し、それは、極度にゆっくりと加水分解するということである。

本発明のポリマーは利点を有し、それはペンダント酸性官能基が不安定なポリマーの主鎖結合の加水分解に触媒作用をするということである。

本発明は反復単位当たり少くとも1つの不安定な主鎖結合及び1,000の反復単位当たり少くとも1つのベンダント酸性官能基を有するポリマーに関する。

本発明はまた制御された遊離手段に関する、その遊離デバイス(device)は次のものを作成する。

(A) 反復単位当たり少くとも1つの不安定な主鎖結合及び1,000の反復単位当たり少くとも1つのベンダント酸性官能基を有するポリマー；及び

(B) 該ポリマーのマトリックス中に取り入れられ、又は、それに囲まれた有益な物質

本発明のポリマーは、ベンダント酸性基を有するポリオール類、好ましくはジオール類、を不安定な主鎖結合を有するポリマーと反応

することにより製造できる。最終のポリマーを製造するのにいずれか一方の成分を過剰に使用してもよいが、化学量論的な量が好ましい。

米国特許第4,093,709号及び4,304,767号(ここに参考のために挿入する)は多数のポリマーを開示している。これらのポリマーのいずれもが変性して1,000の反復単位当たり1以上のベンダント酸性基から最大、反復単位当たり1ヶ迄のベンダント酸性基を含めることができる。とり入れる酸基の数は所望の浸食速度によって異なる。浸食を増すためには、比較的により多くの酸基を取り入れることになる。ポリマーの好ましい基を示すと次のようである：



ここにXは酸基であり、Yはスペーサー基

である。R 及び Y はアルキル、アリール又は置換アルキル若しくはアリールであり、それらが好ましくは 1~1.8 の炭素原子を、最も好ましくは 2~1.0 の炭素原子を有するものである。この Y 基は、場合により省くことができる。

いかなる酸基も、ポリオールの中に使用できる。例はカルボン酸基、炭酸基、磷酸基、亜硫酸基及びスルファン酸基を含んでいる。

トリ及びそれより多くの水酸基を有するポリオールを使用することができ、それは架橋したポリマーを生じる。反復単位当り少くとも 1 つの鍵に不安定な主鎖結合（好ましくは反復単位当り 2 つ）を有するいかなるポリマーをもペンドント酸基を有するポリオールと反応するのに使用することができる。例はポリオルトエステル類（ポリオルトカーボネートを含む）、ポリアセタール類、ポリケタール類、ポリエステル類及びポリホスファゼン類（polyphosphazenes）を含む。好まし

いポリマーはポリ（オルトエステル類）及びポリアセタール類である。ポリオルトエステル類、ポリオルトカーボネート類及びポリアセタール類の例が米国特許第 4,093,709、及び 4,304,767、4,221,779 及び 4,150,108 号に開示されており、それらはここに参考として挿入する。ポリマーの製造には種々な方法がある。米国特許第 4,093,709 号の 8 案 1 行~9 案 4 行に製造のいくつかの方法を略述している。

いかなる有効な物質（例えは、治療的又は生物学的な活性剤）をも、放出制御デバイス中に使用することができる。その物質は不安定をポリマー主鎖結合の鍵が触媒作用をする加水分解を著じるしく訪問してはならない。塩基性物質は若干の妨害は起す可能性がある。いかなる酸性物質も塩の形で存在するのが好ましい。

ポリオールの代表的な例は次のようなものである：

9,10-ジヒドロキシステアリン酸；3,6-ジヒドロキシナフタレン-2,7-ジスルホン酸；2,4-ジヒドロキシ安息香酸；3,4-ジヒドロキシケイ皮酸；6,7-ジヒドロキシ-2-ナフタレンスルホン酸；6,7-ジヒドロキシ-2-ナフタレンスルホフェン酸；2,5-ジヒドロキシエニル酢酸；2,4-ジヒドロキシビリミジン-2-カルボン酸；4,8-ジヒドロキシキノリン-2-カルボン酸；及びその混合物。

これらは単に代表例であつて、酸基を有するいかなるポリオールも、もしそれが重合反応に悪影響を及ぼしたり又は生物学的に好ましくない分解生成物を生じたりしないならば、使用することができるということが分る。このように、ポリマーに取り入れることができ、水に入れたときにイオン化して約 7.0 より低い pH になるいかなる酸基も、もし上記条件を満たすならば有用な基である。

ポリマーの分子量は臨界的ではない。分子

量は、好ましくは小角光散乱によつて測定して少くとも 1,000 である。

代表的有利な物質（治療的及び生物学的に活性な剤）であつて、この発明で使用され、かつ水性霧剤へ遊離されるポリマーマトリックスへとり入れ又は選択される物質は無制限に次のものを含む：

1. インシュリンのようなたんぱく質の薬剤；
2. プタクサ花粉抗原、枯草熱花粉抗原、及びミルク抗原のような減感剤；
3. 天然痘、黄熱、ジステンバー、ブタコレラ、瘧疾、抗蛇毒素、じょうこう熱、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、梅毒、百日咳、インフルエンザ、恐水病、おたふくかぜ、はしか、小児麻痺、ニューカツスル病等のようなワクチン；
4. ベニシリン、テトラサイクリン、クロロテトラサイクリン、バシトラシンナイスタチン（Nystatin）、ストレプトマイシン、ネオマイシン、ポリミキシン、グラミシジン

オキシテトラサイクリン、クロラファンコール、及びエリスロマイシン (erythromycin) を含む抗生素質；スルファセトアミド、スルファメチゾール、スルファメタジン、スルファジアシン、スルファメラジン、及びスルファソクサゾール、セワオキシチン (cefotixin) を含むスルホンアミド；イドクリジンを含む抗ウイルス剤；及びニトロフラゾン及びナトリウムプロビオネートを含む他の抗原虫薬のような抗感染剤；

5. アンタグリン、メタビリレン、クロロフェニラミン、ピリラミン及びプロフェンビリダミンのような抗アレルギー物質；

6. ヒドロコルチゾン、コルチゾン、ヒドロコルチドンアセテート、デキサメタゾン、デキサメタゾン21-ホスフエート、フルオシノロン、トリアンシノロン、メトリゾン (medrysone) 、ブレドニゾロン、ブレドニゾロン21-ホスフエート、及びブレトドニゾロンアセテートのようなステロイドの抗炎

症剤：

7. フエニルエフリン (phenylephrine) 、ナファグリン、及びチトラヒドラゾリンのような充血除去剤；

8. ピラコルビン、エセリンサリチレート、カルバコール、ジソプロピルフルオロホスフェート、ホスホリンアイオダイド、及びデメカリウムプロミド (demecariumbromide) のような鎮痙薬；

9. アトロビンサルフェート、シクロペントレート、ホマトロビン、スコボラミン、トロビツクアミド、エウカトロビン (eucatropine) 、及びヒドロキシアンフェクタミンのような抗コリン作用薬；

10. エビネフリン (epinephrine) のような交換神經興奮剤；

11. ベンタバルビタールナトリウム、フェノバルビタール、セコバルビタールナトリウム、コデイン、(G-プロモイソバレリル) ウレア、カルプロマール (carbromal) のような

鎮静剤及び催眠薬：

12. 3-(2-アミノプロピル) インドールアセテート、3-(2-アミノブチル) インドールアセテート及びアミトリピチリンのようなサイキック精神興奮剤；

13. レセルビン、クロロプロマジン、チオブロバザート (thiopropazate) 及びパーフエナジンのようなトランキサイザー；

14. メチルテストステロン及びフルオリメステロン (fluorymesterone) のような男性ホルモンステロイド

15. 17 α -エストラジオール、エチニルエストラジオール、及びジエチルスチルベスチロールのようなエストロゲン；

16. プロゲステロン、メゲストロール、メレンゲストロール、クロロマジノン、エチスチロン、ノルエチノドレル (norethynodrel) 、19-ノル-1 β -プロデステロン、ノルエチンドロン、メドロキシプロゲステロン及び17 β -ヒドロキシプロゲステロンのようなプロ

ゲステロン剤；

17. プロスタグラニン、例えはPGE₁、PGE₂、PGF₂のような液剤；

18. アスピリン、ナトリウムサリチレート、サリチルアミド、及びジフルニサル (diflunisal) のような解熱鎮痛剤；

19. アトロビン、メタンセリン (methantheline) 、ババベリン、及びメタスコボラミンプロミドのような鎮痙薬；

20. 4-アミノキノリン、8-アミノキノリン、クロロキン (chloroquine) 、及びビリメタミンのような抗マラリア薬

21. ジフェンヒドラミン、ジメンヒドリネット、トリベナミンパーフエナジン、及びクロロフェナジンのような抗ヒスタミン；

22. ジベンズヒドロフルメチアジド、フルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、クロロチアジド、及びアミノトレート (aminotriate) のような心臓作用薬；

23. インドメタシン及びスリンダック

(*so* induce) のような非ステロイド抗炎症性薬：

24. レーダーパのような抗パーキンソン症薬解説；
25. メチルドーパのような抗高血圧剤
26. プロパノロール及びチモロールのようなβ-アドレナリン作用の防護剤；
27. ビタミン、必須アミノ酸及び必須脂肪のような栄養剤。

上に列挙したものと同じ又は異なる生理学的活性を有する他の薬剤を本発明の範囲内で薬剤選択系に使用することができる。

時間に対して崩壊された方法で遊離することができる他の有効な化合物もまた本発明に取り入れができる。これらは崩壊的でなく除草剤、農薬、肥料、防腐剤、殺生物剤 (ジヤーマサイド (germicide)) を含む。当業者ならば水性界面気へ遊離されるいかなる有益な物質も本発明で用いられるといふことが理解できるであろう。

薬又は治療上有益な物質は種々な形で存在できる。例えば、電荷を持たない分子、分子錯体の成分、又は崩壊のない、薬理学的に受容できる塩、例えば、塩酸塩、臭素化水素酸塩、硫酸塩、磷酸塩、硝酸塩、硼酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、サリチル酸塩等である。酸性の薬に対しては、金属、アミン又は有機カチオン (例えば、第4級アンモニウム) の塩が使用できる。さらに、薬剤の簡単な誘導体 (例えばエーテル、エステル、アミド等) であつて所望の保持と遊離の特性を有するが本体の嗜、酵素等によつて容易に加水分解されるものを使用できる。

ポリマー-マトリックスへとり入れる薬又は有益な物質の量は特別な薬、所置の治療上の効果及びポリマー-マトリックスが便食されて特別な薬を遊離する時間の長さによつて非常に異なる。このように、ポリマー-マトリックス中にとり入れられた薬について臨界的上限はないし、その下限はまた薬の活性デバイス

の全量を基準にして、通常少くとも 0.1 %、好ましくは 0.1 ~ 3.0 % (重量)) 及びポリマーの便食とそれに続く薬剤遊離のための時間の長さに依存する。このように本発明の新しいポリマー-マトリックスにとりいれるべき治療上効果的な量の範囲を決定することは実際的ではない。

また上述のポリマー-マトリックスへとり入れた薬又は他の有益な物質の場合に、薬又は有益な物質の量は処理される条件に対する薬又は物質の型によるが、通常重量でマトリックスの 70 % までにすることができる。

薬又は他の有益な物質をいろいろな方法及び形で投与することができる。例えば、そのポリマー-薬又は有益な物質は円板形デバイス皮下埋込みのための棒又はシート、環形等へとり入れられる。この技術分野の技術者は、本発明が、供しようとする特別な適用のためのいかなる形のデバイスにもとり入れられるということが分るであろう。

上述のデバイスは、例えば次のように調製できる：

1. 調製法は次のものを含む：

 - 1) 薬膜に成分の溶液、溶液の蒸留、マトリックスの圧縮；
 - 2) ポリマー及び薬又は他の有益な物質の機械的にりつぶし、又は圧縮；
 - 3) ポリマー及び薬又は他の有益な物質の溶解混合。

すべての場合に、混合の後標準的な型製の方法が投与量の成形品 (the dosage form) を作るのに用いられる。

少くとも十分な水が分解すべきポリマーと接触して存在していなければならぬ。この量より多い水は本発明の実施にほとんど効果をおよぼさない。

ポリマーが水にさらされると、ポリマーの機械能がポリマーの不安定な主鎖結合の加水分解にゆづくりと触媒作用をして、有益な物質を制御された速度で遊離する。

例 1

トランス-シクロヘキサンジメタノールの 1.6.3.0 g (0.113 モル)、1,6-ヘキサンジオールの 8.15 g (0.069 モル) 及び 9,10-ジヒドロキシステアリン酸の 11.08 g (0.035 モル) をオーバーヘッドスターーラー、アルゴン入口及びゴム隔壁を備えた 1 L の 3 次首丸底フラスコの中のテトラヒドロフランの 350 mL に溶解した。この混合物をヒート・ガンド 350 °C に加熱してその 9,10-ジヒドロキシステアリン酸を溶解して、テトラヒドロフランの 150 mL に溶解した。3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5,5]ウンデカンの 4.609 g (0.217 モル) を反応フラスコへスチール U-チューブ及びアルゴン圧力を使用するゴム壁を通して移した。ポリマー化はテトラヒドロフランの 10 mL に P-トルエンスルホン酸の 0.29 g を溶解して調製した溶液の 0.1 mL を加えることによつて開始された。

例 2

9,10-ジヒドロキシステアリン酸のより少量を含むポリマーはモノマーの次の量を使用する以外は例 1 におけるのと同じ方法に従つて調製した。

4 モル量の 9,10-ジヒドロキシステアリン酸を含むポリマーに対して、4.6.09 g (0.217 M) の 3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5,5]-ウンデカン、1.7.5.9 g (0.122 M) の 1,4-トランス-シクロヘキサンジメタノール、9.22 g (0.078 M) の 1,6-ヘキサンジオール及び 5.38 g (0.017 M) の 9,10-ジヒドロキシステアリン酸。

例 3

例 1 の方法に従つて 4.6.09 g (0.217

M) の 3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5,5]ウンデカンを 1.8.17 g (0.126 M) の 1,4-トランス-シクロヘキサンジメタノール、9.81 g (0.083 M) の 1,6-ヘキサンジオール及び 2.85 g (0.009 M) の 9,10-ジヒドロキシステアリン酸の混合物と反応させた。

例 4

例 1 の方法に従つて 3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5,5]ウンデカンの 4.6.09 g (0.217 M) を 1,6-ヘキサンジオールの 2.4.5.7 g (0.208 M) 及び 3,4-ジヒドロキシケイ皮酸の 1.64 g (0.009 M) と反応させた。

例 5

例 1 の方法に従つて 3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5,5]ウンデカンの 4.6.09 g

(0.217 M) をトランス-シクロヘキサンジメタノールの 3.0.09 g (0.208 M) 及び 2.36 g (0.009 M) の 6,7-ジヒドロキシ-2-ナフタレンスルホン酸の混合物と反応した。

例 6

例 1 の方法に従つて 3,9-ビス(エチリデン)-2,4,8,10-テトラオキサスピロ[5,5]ウンデカンの 4.6.06 g (0.217 M) を 1,4-ブタンジオールの 1.8.54 g (0.206 M) 及び 2,4-ジヒドロキシピリミジン-5-カルボン酸の 1.72 g (0.011 M) の混合物と反応させた。

例 7

例 1 の方法に従つて 1,4-ジビニルオキシブタンの 3.0.81 g (0.217 M) を 2.1.53 g (0.207 M) の 1,5-ペンタジオール及び 3.17 g (0.010 M) 9,10-ジヒドロキシステアリン酸と反応させた。

例 8

例 1 の方法に従つて、ジエチレングリコールジビニルエーテルの 34.29 g (0.217 M) を 1, 4-トランス-シクロヘキサンジメタノールの 36.58 g (0.212 M) 及び 3, 5-ジヒドロキシナフタレン-2, 7-ジスルホン酸の 1.82 g (0.005 モル) と反応させた。

例 9

細い粉末のポリマー (480 g) であつて 9, 10-ジヒドロキシステアリン酸の 1 モル、1, 6-ヘキサンジオールの 39.5 モルを及び 1, 4-トランス-シクロヘキサンジメタノールの 59.5 モルを含むポリマーをイベルメクチン-4" - 構成モノナトリウムの 20 g と混合する。粉末はペレットへ圧縮され、シート (厚さ 0.8 mm) へ射出成形される。円板 (8 mm の直径) がそのシートから打ち抜かれる。それらは pH 7.4 の磷酸塩バッファ溶液の 200 ml に入れられて、垂直に 32

ストローク / 分の速さで 37 °C で搅拌した。

マトリクスからの薬の遊離が 320 時間にわたつて得られた。

出 品 人: メルク エンド カムバニー
インコーポレーテッド

代 理 人: 简 部 正 
安 井 幸 
井 上 義 
加 藤 伸 